

TRABAJO FINAL DE MÁSTER
MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD
INTERNACIONAL



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA
INMUNOSUPRESIÓN Y EL AUMENTO DE LA
INCIDENCIA DE LA LEISHMANIASIS EN LA
COMUNITAT VALENCIANA EN LOS ÚLTIMOS 11 AÑOS

Autora: Anna Ferrer Santolaria. Médica Adjunta del Servicio de Medicina Interna, Hospital Doctor Peset, Valencia.

Tutora: Blanca Lumbreras Lacarra. Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Miguel Hernández. Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.

1. RESUMEN

La Leishmaniasis es una enfermedad parasitaria endémica mediterránea, cuya remergencia se ha relacionado con la inmunosupresión. Nuestro objetivo es evaluar el aumento de incidencia de la leishmaniasis en la CV en los últimos 11 años, sus principales características y su asociación con la inmunosupresión.

Se estudian 1.029 casos probables y confirmados de leishmaniasis notificados por el SVE de la CV entre 2009-2019. Se analizan las características clínicas, epidemiológicas y antecedentes de inmunosupresión, comparando dos periodos (2009-2014 y 2015-2019), de acuerdo con la fecha de inclusión de la leishmaniasis como EDO.

Se observó un mayor incremento de la tasa de incidencia en los grupos etarios de 45-59, 60-74 y >75 años, agrupándose la inmunosupresión entre los 30-74 años. En el periodo 2015-2019 hay una disminución de los casos relacionados con la infección VIH (7,1% vs 16,8%, $p < 0,001$), y un aumento de los casos relacionados con el tratamiento biológico (5,3% vs 1,1%, $p = 0,007$). La infección VIH se relacionó con una mayor probabilidad de presentar leishmaniasis visceral (OR 5,075, IC95% 1,964-13,118), mientras que el tratamiento con biológico con una menor probabilidad (OR 0,169, IC95% 0,065-0,439).

La incidencia de la leishmaniasis, su forma clínica y distribución etaria están influenciadas por el tipo de inmunosupresión.

Palabras claves: leishmaniasis, inmunosupresión, epidemiología, inmunosupresores, anticuerpos anti-VIH.

ABSTRACT

Leishmaniasis is an endemic Mediterranean parasitic disease, whose re-emergence has been related to immunosuppression. This study aims to assess the increase in the incidence rate of leishmaniasis in CV over the past 11 years, its main characteristics, and its relationship with immunosuppression.

We study 1029 probable and confirmed cases of leishmaniasis reported by the SVE of CV between 2009-2019. Clinical and epidemiological characteristics, including history of immunosuppression, are analyzed by conducting a comparative study between two periods (2009-2014 and 2015-2019), according to date of inclusion of leishmaniasis as EDO.

A greater increase in incidence rate was observed in the age groups of 45-59 , 60-74 and > 75 years, being the history of immunosuppression grouped between 30-74 years. In the period 2015-2019, there is a decrease in cases related to HIV infection (7.1% vs 16.8%, $p < 0.001$), while an increase in cases related to biological drugs (5,3% vs 1.1%, $p = 0.007$). The history of HIV infection was associated with a higher probability of presenting visceral leishmaniasis (OR 5,075, 95% CI 1,964-13,118), while biological treatment with a lower probability (OR 0,169, 95% CI 0,065-0,439).

The incidence of leishmaniasis, its clinical form and age distribution are influenced by the type of immunosuppression.

Key words: leishmaniasis, immunosuppression, epidemiology, Immunosuppressive Agents, HIV Antibodies

2. LISTADO ABREVIATURAS

- DGSP: Direcció General de Salut Pública
- EDO: Enfermedad de declaración obligatoria
- ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- IC: Intervalo de confianza
- IFAT: Prueba de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- LV: Leishmaniasis visceral
- OMS: Organización mundial de la salud
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
- RIC: Rango intercuartílico
- SVE: Sistema de Vigilancia Epidemiológica
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- CV: Comunitat Valenciana



ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. LISTADO ABREVIATURAS.....	4
3. JUSTIFICACIÓN	6
3.1 INTRODUCCIÓN	6
3.2 HIPÓTESIS.....	8
3.3 OBJETIVOS	8
4. METODOLOGIA.....	9
4.1 DISEÑO	9
4.2 FUENTE DE DATOS.....	9
4.3 SUJETOS	9
4.4 VARIABLES A ESTUDIO	10
4.5 RECOGIDA DE VARIABLES	11
4.6 ANÁLISIS DE DATOS.....	12
4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	12
5. RESULTADOS	12
5.1 SELECCIÓN DE CASOS.....	12
5.2 DESCRIPTIVO GENERAL.....	13
5.3 EVOLUCIÓN TEMPORAL.....	13
5.4 DISTRIBUCIÓN ETARIA.....	15
5.5 ANÁLISIS SEGÚN PERIODOS.....	17
5.6 RELACIÓN ENTRE FORMA CLÍNICA Y TIPO INMUNOSUPRESIÓN.....	19
6. DISCUSIÓN	20
6.1 DIFICULTADES Y LIMITACIONES	23
6.2 RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES.....	23
7. CONCLUSIONES	23
8. BIBLIOGRAFIA	24

3. JUSTIFICACIÓN

3.1 INTRODUCCIÓN

La Leishmaniosis hace referencia a un grupo de enfermedades parasitarias producidas por más de 20 especies del género *Leishmania*, que son transmitidas por distintas especies de insectos flebótomos (vectores) entre huéspedes mamíferos. Las manifestaciones clínicas son variables: desde afectación cutánea autolimitada hasta afectación visceral con afectación multiorgánica severa (1).

a) Epidemiología:

Es endémica en 98 países y territorios. Se estima que existen a nivel mundial entre 50 000 y 90 000 nuevos casos anuales de leishmaniasis visceral (LV) y entre 600 000 y 1 millón de casos nuevos de leishmaniasis cutánea (2). Las especies de *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum* son las responsables de la LV, siendo endémicas en Asia y África, y la Cuenca mediterránea, Medio Oriente, Asia central, Sudamérica, Centroamérica, respectivamente. Su incidencia global ha disminuido en la última década, sobre todo gracias a las medidas implantadas en el Sudeste asiático (India, Nepal, Bangladesh) para su eliminación. En otras regiones, como el Sudeste africano y América latina (fundamentalmente Brasil), su incidencia se ha mantenido estable, aunque en países como Etiopía se ha objetivado un aumento de la LV relacionada con el VIH (1). Según datos de la OMS, alrededor del 90% de los casos de LV ocurren en 7 países: Brasil, Etiopía, India, Kenia, Somalia, Sud de Sudan y Sudan (3).

En Europa, la incidencia se encuentra entre 0,02/100.000 a 0,49/100.000 habitantes, lo que supone aproximadamente unos 700 casos por año (4). Es endémica en la zona mediterránea, y se ha reportado en el resto de Europa como una enfermedad del viajero a zonas endémicas como Italia, España y Malta (5). Además, a parte de los casos importados de las zonas endémicas, también se ha objetivado una extensión de los vectores y afectación canina en las regiones de norte de Italia (6), detectándose casos autóctonos en humanos tanto en el norte de Italia como en el Valle del alto Rin en Alemania (7,8). En la zona Mediterránea, la leishmaniasis clásicamente ocurre en zonas rurales, siendo el principal reservorio el perro. Recientemente, en 2009, ha habido un brote Comunitario de Leishmaniasis en la Comunidad Autónoma de Madrid, relacionado con un reservorio en liebres (9).

En la Comunitat Valenciana, según los informes del Servicio de Vigilancia y Control epidemiológico de la Direcció General de Salut Pública (DGSP), en los últimos 11 años ha habido un incremento progresivo de los casos de leishmaniasis reportados (10). Hay que remarcar que la leishmaniasis no era una enfermedad de declaración obligatoria en España hasta 2015, pero sí se consideraba una enfermedad endémica de ámbito regional (Real Decreto 2210/1995). En la Comunitat Valenciana, de acuerdo con la Orden de 4 de marzo de 1997, se considera una enfermedad de notificación obligatoria a través del Sistema Básico de la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública. Después de Baleares, la Comunitat Valenciana es la comunidad que más incidencia acumulada presenta en los últimos años según los datos obtenidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE): 2,39 casos/100.000 habitantes durante el periodo 2014-2017 (11).

b) Factores de riesgo:

La Leishmaniasis se considera una enfermedad relacionada con la pobreza (1). Las OMS considera como principales factores de riesgo las condiciones socioeconómicas, la malnutrición, movilidad de la población, cambios ambientales y el cambio climático (2).

En Europa, el riesgo de reemergencia de Leishmaniasis se ha relacionado con tres escenarios: 1) Introducción de especies de *Leishmania* en Europa a través de los viajes de humanos y perros domésticos; 2) Extensión de zonas endémicas (zona mediterránea) a zonas no endémicas; 3) Reemergencia en la zona mediterránea debido al aumento de la inmunosupresión (12).

c) Relación con la inmunosupresión:

La gravedad del cuadro viene determinada por la interacción de varios factores: características del parásito, biología del factor y los factores del huésped, donde la respuesta del sistema inmune juega un papel fundamental. Así pues, la reactivación fulminante de la infección ocurre cuando la inmunidad se afecta (VIH, inmunosupresión en trasplantes, uso de inmunomoduladores y edad) (1).

A partir de la mitad de los años 80, el VIH se relacionó con la coinfección con LV en varios países mediterráneos (España, Francia, Italia y Portugal) asociado a la administración de drogas intravenosas (13). Según Kubar et al, el riesgo de desarrollar LV en estos pacientes se estimaba entre 100–1,000 mayor en comparación a la población

no VIH (14). A partir de la extensión del tratamiento antirretroviral efectivo, la incidencia de casos de LV en relación con VIH comenzó a descender en Europa, siendo el pico máximo de incidencia entre 1996 y 1998. Desde el comienzo del siglo XXI, la presencia de LV en pacientes VIH se relacionó con estadios avanzados y con un curso recidivante (15).

Actualmente, hay estudios españoles que objetivan una mayor frecuencia de LV relacionada con inmunosupresión no-VIH que con VIH (16). Se considera una infección oportunista emergente en pacientes inmunocomprometidos, tanto relacionada con el tratamiento inmunosupresor de los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos, como a los pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento inmunosupresor (17). De hecho, la emergencia de nuevos tratamientos inmunosupresores, como los anti- TNF- α , se ha relacionado con la emergencia de nuevos casos de leishmaniasis (18,19).

3.2 HIPÓTESIS

El aumento de la incidencia de la Leishmaniasis en la Comunitat Valenciana en los últimos 11 años puede estar relacionada con el aumento de la inmunosupresión, más relacionada con el aumento del tratamiento inmunosupresor y la enfermedad inmunosupresora no VIH.

3.3 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo general:

- Evaluar el aumento de la tasa de incidencia de la leishmaniasis en la Comunitat Valenciana en los últimos 11 años y sus principales características, así como su relación con la inmunosupresión, teniendo en cuenta dos periodos de estudio, antes y después de la declaración como enfermedad de declaración obligatoria (2015).

1.2.2. Objetivos específicos:

- Describir la tasa de incidencia de leishmaniasis en la Comunitat Valenciana, así como las características de los nuevos casos de leishmaniasis (distribución etaria) entre los años 2009-2019 y concretamente para los dos periodos de estudio 2009-2014 y 2015-2019.
- Identificar la relación entre el aumento de la incidencia de leishmaniasis con el aumento de casos de la inmunosupresión, diferenciando el tipo de

inmunosupresión (enfermedad inmunosupresora, tratamiento inmunosupresor, trasplante, VIH y tipo de tratamiento inmunosupresor) y para los dos periodos de estudio.

- Describir las diferencias en cuanto a la forma clínica (leishmaniasis cutánea y visceral) según el tipo de inmunosupresión y para los dos periodos de estudio.

4. METODOLOGIA

4.1 DISEÑO

Se trata de un estudio transversal con componente analítico, de los casos de leishmaniasis recogidos a través del sistema básico de la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública en el periodo comprendido entre 2009 y 2019. Dado que en el año 2015 se declaró enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España, dividimos el periodo de estudio en dos: 2009-2014 y 2015-2019.

4.2 FUENTE DE DATOS

Se obtuvieron los datos anonimizados de los casos de leishmaniasis declarados a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica, a través de la solicitud formal a la DGSP, en el ámbito de la Comunidad Valenciana, durante el periodo 2009-2019.

4.3 SUJETOS

Criterios de selección:

Se seleccionaron los casos confirmados y probables notificados al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) de la Comunitat Valenciana durante el periodo comprendido entre 2009 y 2019, que se declaraban de forma obligatoria desde la Orden de 4 de marzo de 1997. Se excluyen los errores diagnósticos, pendientes de clasificar y sospechosos.

Para la clasificación de los casos y selección posterior, se utilizaron las siguientes definiciones de caso:

1. Caso probable: persona que cumple los criterios clínicos de definición de caso y los criterios de caso probable de laboratorio.
2. Caso confirmado: persona que cumple los criterios clínicos de definición de caso y los criterios de caso confirmado de laboratorio.

3. Caso sospechoso: persona que cumple criterios clínicos de definición de caso, pero ningún criterio de laboratorio.

En el estudio incluimos los casos probables y los casos confirmados únicamente, puesto que los casos sospechosos no cumplen ningún criterio de laboratorio.

Se definen los siguientes criterios diagnósticos:

1. Criterio clínico

- Leishmaniasis Cutánea: aparición de una o más lesiones en zonas no cubiertas del cuerpo. La cara, cuello, brazos y piernas son las zonas más frecuentemente afectadas. En el punto de inoculación aparece un nódulo, que puede aumentar de tamaño para convertirse en una úlcera no dolorosa. A veces permanece así por un tiempo variable antes de curarse espontáneamente dejando una cicatriz deprimida.
- Leishmaniasis Mucocutánea: afectación de mucosas por diseminación de la forma cutánea. Ciertas cepas pueden diseminarse en mucosas y causar lesiones deformantes al implicar la destrucción de los tejidos nasofaríngeos.
- Leishmaniasis Visceral: los principales síntomas son fiebre irregular prolongada, esplenomegalia y pérdida de peso. Más tarde aparece una hepatomegalia moderada, adenopatías en regiones inguinal y cervical, leucopenia, anemia y trombocitopenia.

2. Criterio de laboratorio:

- Caso Confirmado:
 - Visualización del parásito por frotis o por tinción.
 - Cultivo de la lesión.
 - Detección del DNA del parásito por PCR.
- Caso Probable:
 - Serología positiva (IFAT, ELISA, inmunocromatografía rK39, prueba de aglutinación directa).
 - Antígeno de *Leishmania sp.* en orina positivo.

4.4 VARIABLES A ESTUDIO

- Objetivo 1: Describir las características de los nuevos casos de leishmaniasis (distribución etaria) entre los años 2009-2019.

- Variable independiente: distribución etaria
- Variable dependiente: casos nuevos de leishmaniasis entre los años 2009 y 2019.
- Objetivo 2: Identificar la relación entre el aumento de los casos de leishmaniasis con el aumento de casos de la inmunosupresión
 - Variable independiente: antecedente de enfermedad inmunosupresora, antecedente de tratamiento inmunosupresor, antecedente de trasplante, antecedente de VIH, antecedente de tratamiento con corticoides, antecedente de tratamiento con inmunosupresores clásicos y antecedente de tratamiento con de biológicos.
 - Variable dependiente: casos de leishmaniasis en dos periodos (2009-2014 y 2015-2019).
- Objetivo 3: Describir las diferencias en cuanto a la forma clínica (cutánea y visceral) según el tipo de inmunosupresión.
 - Variable independiente: antecedente de enfermedad inmunosupresora, antecedente de tratamiento inmunosupresor, antecedente de trasplante, antecedente de VIH, antecedente de tratamiento con corticoides, antecedente de tratamiento con inmunosupresores clásicos y antecedente de tratamiento con de biológicos.
 - Variable dependiente: forma clínica (visceral, cutánea, cutánea-mucosa, desconocida)

4.5 RECOGIDA DE VARIABLES

Se obtuvieron los datos anonimizados de los casos de leishmaniasis notificados procedentes del SVE durante el periodo indicado, recogidos en diferentes variables, y se seleccionaron las variables de interés para el estudio. A partir de la información recogida en la variable del tipo de tratamiento inmunosupresor, se reformularon tres variables nuevas: tratamiento con biológicos, inmunosupresores clásicos y corticoides.

Para el cálculo de las tasas de incidencia, se obtuvieron los datos de población de la Comunitat Valenciana del Padrón Municipal a través del Instituto Nacional de Estadística (INE), según distribución etaria y por año.

4.6 ANÁLISIS DE DATOS

En primer lugar, se realiza un análisis descriptivo general de las características epidemiológicas (distribución etaria según rango de edad, sexo) y clínicas (forma clínica, antecedente de enfermedad inmunosupresora, tratamiento inmunosupresor y tipo) utilizando la frecuencia absoluta y relativa de los casos, tablas y gráficos de evolución temporal. La variable edad se analizó con medidas de tendencia central según la normalidad de la distribución, testada con el test estadístico de Kolmogorov–Smirnov. También se realizó el cálculo de la tasa de incidencia anual global y por grupo de edad.

Para analizar las diferencias entre las diferentes variables, se utilizó el test chi cuadrado y test de Fisher para variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó el test U de Mann–Whitney o de Kruskal–Wallis, según el tipo de distribución. Se consideró significativa una P inferior a 0,05. Para medir la fuerza de la asociación, se utilizó un odds ratio (OR) con un 95% de intervalo de confianza. El análisis estadístico se realizó utilizando la versión 22.0. del SPSS (SPSS Inc., Armonk, NY).

4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos proporcionados por el SVE fueron anonimizados, garantizando la confidencialidad de los mismos.

5. RESULTADOS

5.1 SELECCIÓN DE CASOS

De los 1231 casos declarados en el periodo 2009 a 2019, se incluyeron en el estudio 1029 casos confirmados y probables, excluyendo los errores diagnósticos, pendientes y sospechosos.

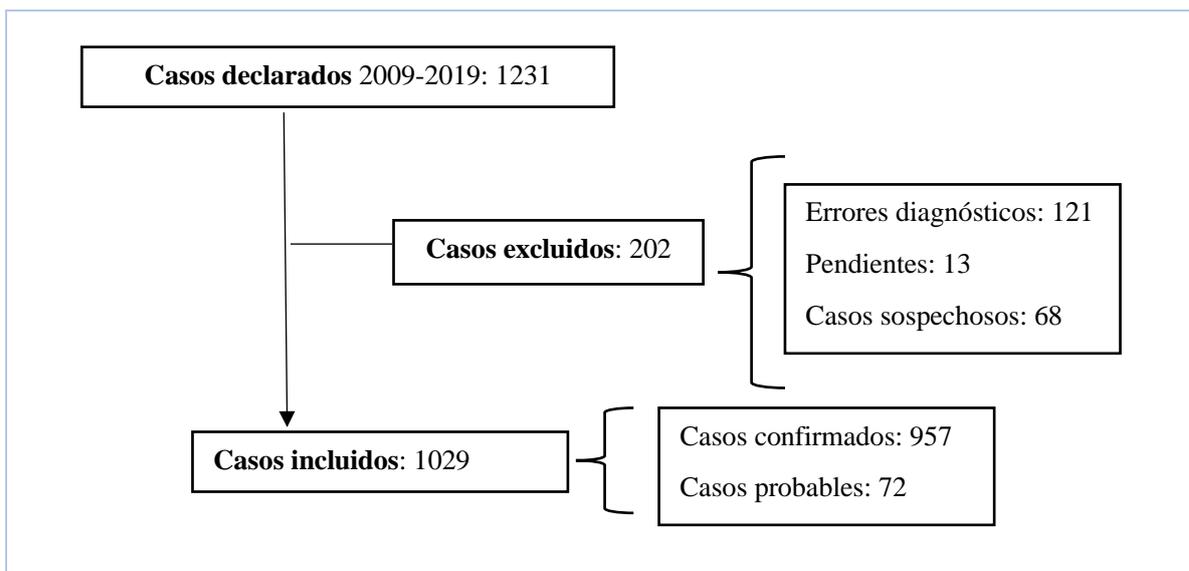


Figura 1. Diagrama de flujo: selección de casos

5.2 DESCRIPTIVO GENERAL

Se estudiaron un total de 1.029 casos probables y confirmados, con una mediana de edad de 46 años y un rango intercuartílico de 5 a 63 años; un 61,8% fueron hombres. El rango de edad predominante fue el de menores de 14 años (30,1%), seguido de los rangos de edad de entre 45-59 años (21,6%), 60-74 años (20,3%), 30-44 años (12,9%), >75 años (10,7%) y 15-29 años (4,4%). Hasta un 31% de los casos fueron diagnosticados en mayores de 60 años. La forma clínica predominante fue la visceral (48,4%), seguida de la cutánea (44,4%), mientras que la forma mucocutánea supuso un 2% de los casos.

El antecedente de enfermedad inmunosupresora estaba presente en un 26,2% de los casos, el de infección VIH en un 9,7% y un 3,1% de los casos habían sido sometidos a trasplante. Hasta un 16,5% tenían antecedente de tratamiento inmunosupresor, siendo el tratamiento más frecuente la inmunosupresión clásica (7,2%), seguida de los corticoides (5,1%) y de los biológicos (4,2%). De los 43 pacientes que presentaban antecedente de tratamiento con biológicos, 35 de ellos se trataba de un fármaco anti-TNF- α . La mortalidad total fue del 2,24% (25 casos).

5.3 EVOLUCIÓN TEMPORAL

Durante el periodo estudiado se ha observado un aumento progresivo de los casos notificados de leishmaniasis. La tasa de incidencia en 2009 era de 0,35 casos/100.000

habitantes, incrementándose de forma progresiva hasta 4,02/100.000 habitantes en 2019. (figura 2 y 3)

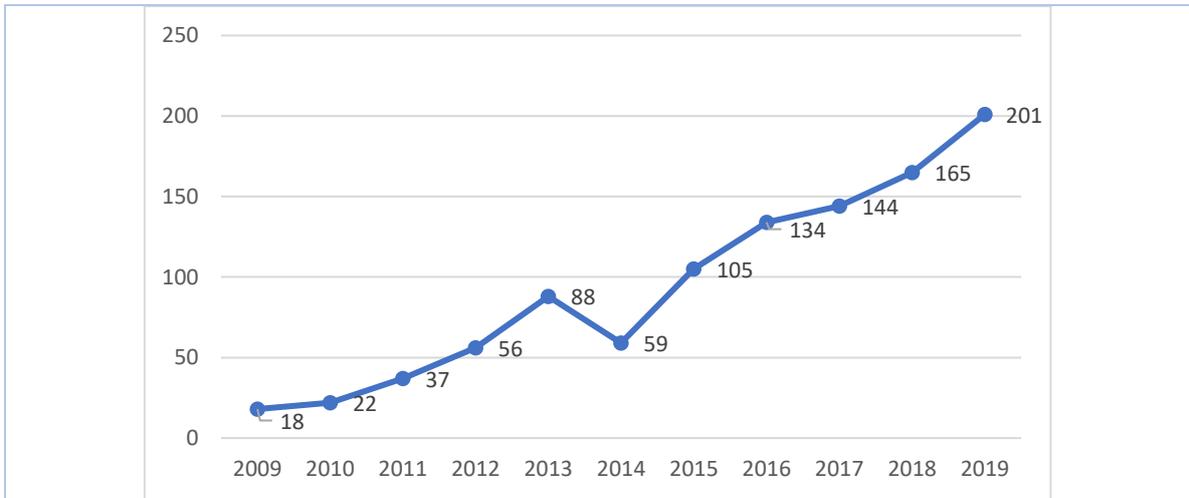


Figura 2. Evolución temporal de los casos confirmados y probables durante el periodo 2009-2019.

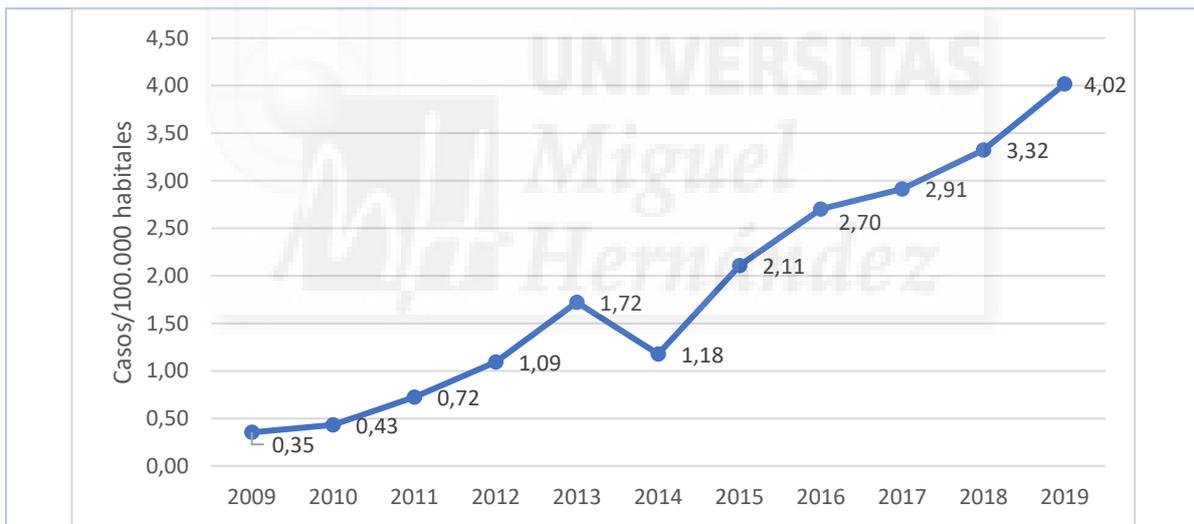


Figura 3. Tasa de incidencia anual de Leishmaniasis durante el periodo 2009-2019.

Se ha observado una variación del perfil del paciente según el tipo inmunosupresión durante el periodo estudiado: una disminución de la frecuencia relativa del antecedente de enfermedad inmunosupresora e infección VIH y un aumento de la frecuencia relativa del antecedente de tratamiento inmunosupresor. Mientras, el antecedente de trasplante se ha mantenido estable. (Figura 4)

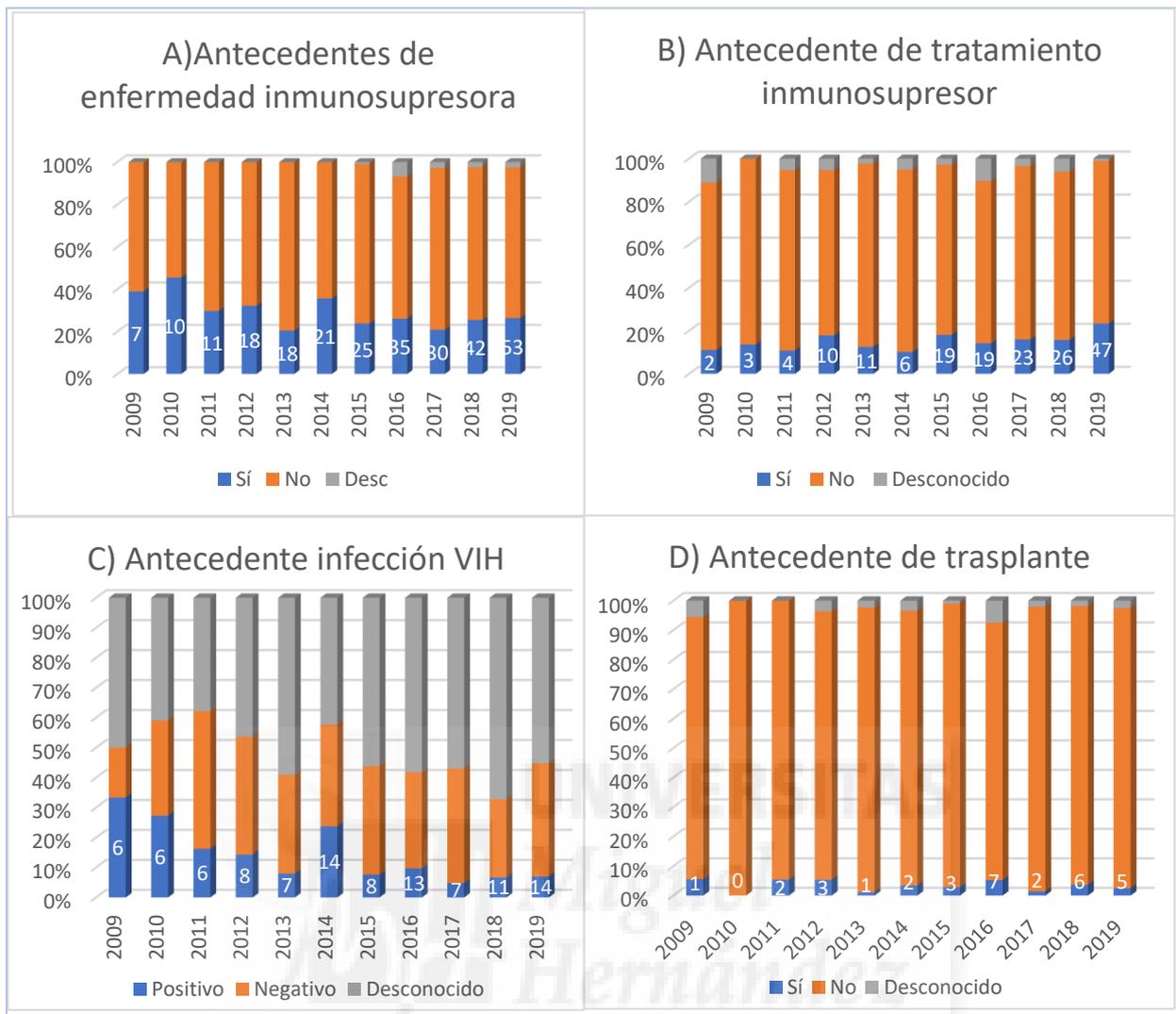


Figura 4. Evolución temporal de los casos según el perfil de inmunosupresión: A) Antecedente de enfermedad inmunosupresora; B) Antecedente de tratamiento inmunosupresor; C) Antecedente de infección VIH; D) Antecedente de trasplante

5.4 DISTRIBUCIÓN ETARIA

Durante el periodo estudiado de 2009 a 2019 se observa un cambio en la distribución por rango de edad: se observa un incremento de la frecuencia relativa de los rangos de edad de 45-59 años, 60-74 años y > 75 años. El grupo de edad < 14 años es el predominante la mayoría de los años, suponiendo en el año 2009 un 38,9% de los casos declarados, y presenta un descenso progresivo de la frecuencia relativa hasta el 28,9% de los casos en 2019.

Durante el periodo estudiado de 2009 a 2019 se observa un incremento progresivo de la tasa de incidencia en todos los grupos de edad, pero más acusado en los grupos de edad de 45-59 años, 60-74 años y > 75 años (figura 5).

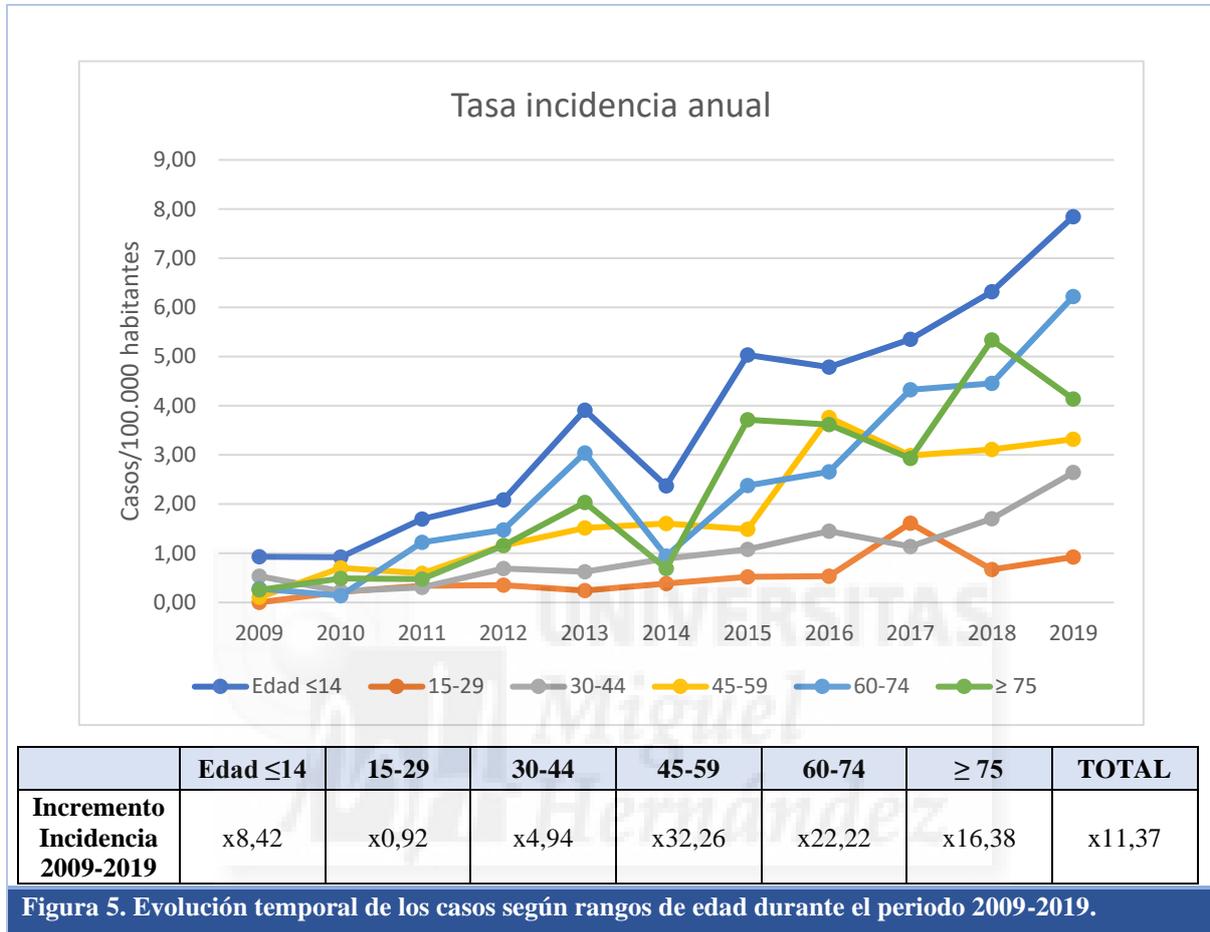


Figura 5. Evolución temporal de los casos según rangos de edad durante el periodo 2009-2019.

Como podemos observar en la siguiente gráfica, la distribución de la leishmaniasis por grupos de edad presenta dos máximos: uno en menores de 14 años y otro en el rango de edad de entre 45 a 74 años. Los casos en menores de 14 años prácticamente no se relacionan con el antecedente de inmunosupresión, mientras que la mayoría de los casos con antecedente de inmunosupresión se agrupan en el rango de edad comprendido entre 30 a 74 años. Concretamente, el antecedente de infección VIH se agrupa en el grupo de edad de 30 a 59 años. (Figura 6)

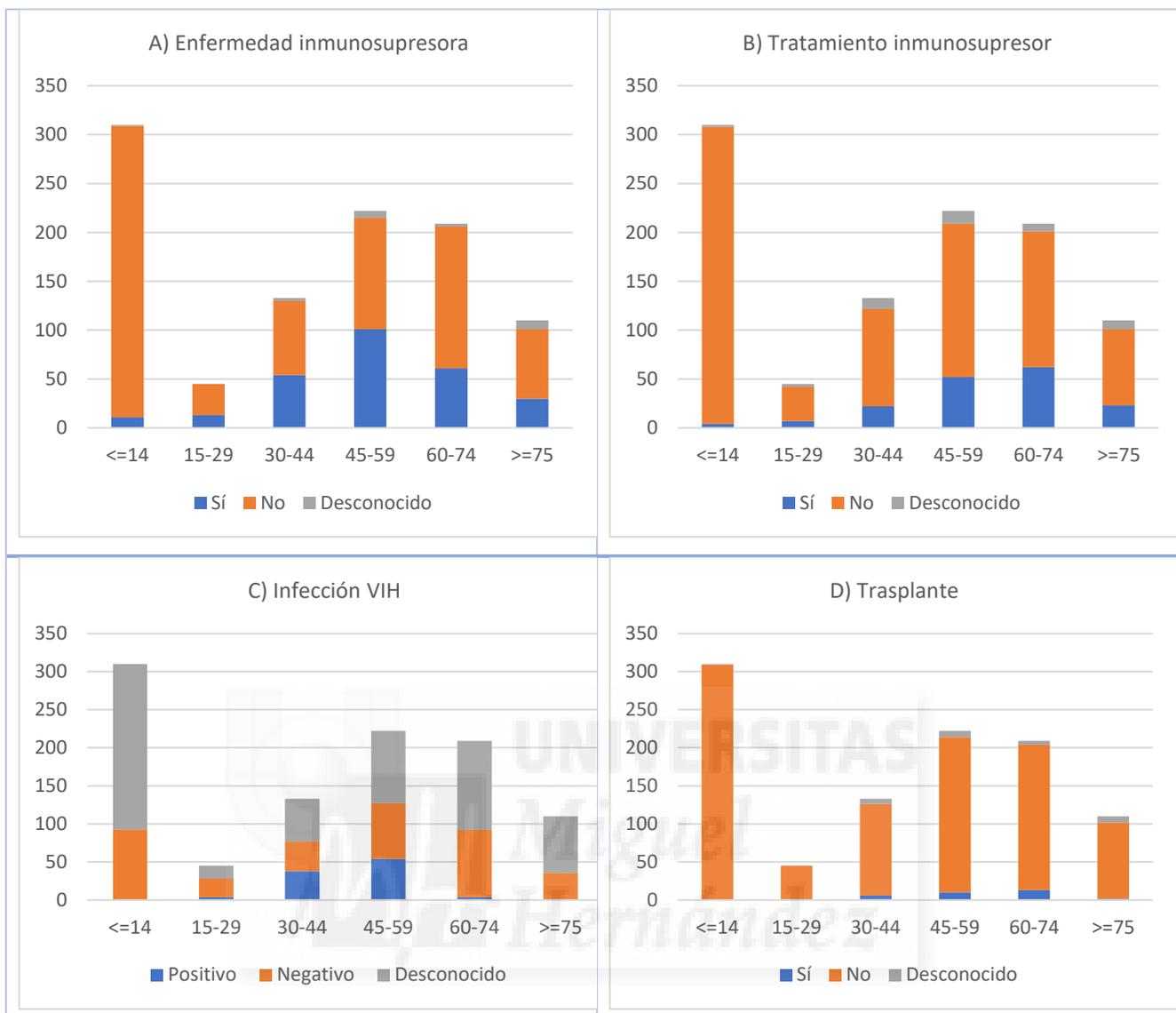


Figura 6. Distribución etaria de los casos según el tipo de inmunosupresión: A) Enfermedad inmunosupresora; B) Tratamiento inmunosupresor; C) Infección VIH; D) Trasplante

5.5 ANÁLISIS SEGÚN PERIODOS

Durante el periodo del 2009 al 2014 se notificaron 280 casos, mientras que en el periodo 2015-2019 unos 789 casos. En el periodo 2015-2009 se observa una mediana de edad mayor respecto al periodo 2009-2014 (47 años, RIQ 6-65 vs 43 años RIQ 4-61, $p=0,043$). No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo ni la distribución por grupo de edad. En cuanto a las características clínicas, el periodo 2015-2019 presentó una mayor proporción de casos con tratamiento con biológicos (5,3% vs 1,1%, $p=0,007$), pero una menor proporción de casos relacionados con enfermedad inmunosupresora (24,7% vs 30,4%, $p=0,004$) y con el antecedente de infección VIH (7,1% vs 16,8%, $p<0,001$). No

hubo diferencias significativas entre los dos periodos, en cuanto a la forma clínica, el antecedente de trasplante, de tratamiento inmunosupresor, de corticoides o inmunosupresores clásicos. Las características epidemiológicas y clínicas de los dos periodos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis univariante de las características epidemiológicas y clínicas de los casos probables y confirmados según periodos				
VARIABLE	TOTAL (n=1029)	PERIODOS		p-valor
		2009-2014 (n= 280)	2015-2019 (n= 749)	
Sexo, n (%)				0,624
- Hombre	636(61,8)	168 (60)	468 (62,5)	
- Mujer	392 (38,1)	112 (40)	280 (37,4)	
- Desconocido	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)	
Edad, mediana (RIQ)				0,043
	46 (5-63)	43 (4-61)	47 (6-65)	
Rangos edad, n (%)				0,374
- ≤14	310 (30,1)	91 (32,5)	219 (29,2)	
- 15-29	45 (4,4)	13 (4,6)	32 (4,3)	
- 30-44	133 (12,9)	42 (15)	91 (12,1)	
- 45-59	222 (21,6)	59 (21,1)	163 (21,8)	
- 60-74	209 (20,3)	53 (18,9)	156 (20,8)	
- ≥75	110 (10,7)	22 (7,9)	88 (10,7)	
Forma clínica, n (%)				0,518
- Cutánea	457 (44,4)	119 (42,5)	338 (45,1)	
- Visceral	498 (48,4)	145 (51,8)	353 (47,1)	
- Mucocutánea	21 (2)	3 (1,1)	18 (2,4)	
- Otra	23 (2,2)	6 (2,1)	17 (2,3)	
- Desconocida	20 (2,9)	7 (2,5)	23 (3,1)	
Enfermedad inmunosupresora, n (%)				0,004
- Sí	270 (26,2)	85 (30,4)	185(24,7)	
- No	736 (71,5)	195 (69,6)	541 (72,2)	
- Desconocido	23 (2,2)	0 (0)	23 (3,1)	
Trasplante, n (%)				0,926
- Sí	32 (3,1)	9 (3,2)	23 (3,1)	
- No	968 (94,1)	264 (94,3)	704 (94)	
- Desconocido	29 (2,8)	7 (2,5)	22 (2,9)	
VIH, n (%)				<0,001
- Sí	100 (9,7)	47 (16,8)	53 (7,1)	
- No	353 (34,2)	98 (35)	255 (34)	
- Desconocido	576 (56)	135 (48,2)	441 (58,9)	
Tratamiento inmunosupresor, n (%)				0,144
- Sí	170 (16,5)	36 (12,9)	134 (17,9)	
- No	813 (79)	232 (82,9)	581 (77,6)	
- Desconocido	46 (4,5)	12 (4,3)	34 (4,5)	
Corticoides, n (%)				0,703

- Sí	52 (5,1)	13 (4,6)	39 (5,2)	
- No	903 (87,8)	244 (87,1)	659 (88)	
- Desconocido	74 (7,2)	23 (8,2)	51 (6,8)	
Biológicos, n (%)				0,007
- Sí	43 (4,2)	3 (1,1)	40 (5,3)	
- No	924 (89,8)	257 (91,8)	667 (89,1)	
- Desconocido	62 (6)	20 (7,1)	42(5,6)	
Inmunosupresores clásicos, n (%)				0,077
- Sí	74 (7,2)	12(4,3)	62 (8,3)	
- No	890 (86,5)	248(88,6)	642(85,7)	
- Desconocida	65 (6,3)	20 (7,1)	45 (6)	

Posteriormente, a través de la regresión logística binaria, evaluamos si tener antecedente de enfermedad inmunosupresora, infección VIH o antecedente de tratamiento con biológicos se relacionó con un riesgo aumentado de ser un caso diagnosticado de leishmaniasis en el segundo periodo (2015-2019). Únicamente, el antecedente de infección VIH se relacionó con una menor probabilidad de ser diagnosticado de leishmaniasis en el segundo periodo (OR 0,462, p 0,030, IC 95 % 0,230-0,930).

5.6 RELACIÓN ENTRE FORMA CLÍNICA Y TIPO INMUNOSUPRESIÓN

Se observa un predominio de forma cutánea en el antecedente de tratamiento con biológicos (65,1% vs 30,2%, p= 0,023), mientras que la forma visceral es la predominante en el resto de tipos de inmunosupresión: antecedente de enfermedad inmunosupresora (71,1% vs 18,9%, p <0,001), de trasplante (81,3% vs 6,3%, p=0,001), de infección VIH (86% vs 5%, p <0,001), de tratamiento inmunosupresor (58,2% vs 31,8%, p=0,002), tratamiento con corticoides (63,5% vs 26,9%, p=0,013), tratamiento con inmunosupresores clásicos (70,3% vs 21,6%, p=0,001). (tabla 2)

Tabla 2. Diferencias en cuanto a la forma clínica según el tipo de inmunosupresión

VARIABLE	Formas clínicas					p-valor
	Cutánea	Visceral	Mucocutánea	Otra	Desconocida	
Enfermedad inmunosupresora, n (%)						<0,001
- Sí	51 (18,9)	192 (71,1)	6 (2,2)	8 (3)	13 (4,8)	
- No	388 (52,7)	302 (41)	15 (2)	15(2)	16 (2,2)	
- Desconocido	18 (78,3)	4 (17,4)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	
Trasplante, n (%)						0,001
- Sí	2 (6,3)	26 (81,3)	0 (0)	1 3,1)	3 (9,4)	
- No	439 (45,4)	460 (47,5)	21 (2,2)	21 (2,2)	27 (2,8)	

- Desconocido	16 (55,2)	12 (41,4)	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)	
VIH, n (%)						<0,001
- Sí	5 (5)	86 (86)	1 (1)	3(3)	5 (5)	
- No	93 (26,3)	231 (65,4)	11 (3,1)	8 (2,3)	10 (2,8)	
- Desconocido	359 (62,3)	181 (31,4)	9 (1,6)	12 (2,1)	15 (2,6)	
Tratamiento inmunosupresor, n (%)						0,002
- Sí	54 (31,8)	99 (58,2)	8 (4,7)	4 (2,4)	5 (2,9)	
- No	381 (46,9)	380 (46,7)	13 (1,6)	18 (2,2)	21 (2,6)	
- Desconocido	22 (47,8)	19 (41,3)	0 (0)	1 (2,2)	4 (8,7)	
Corticoides, n (%)						0,013
- Sí	14 (26,9)	33(63,5)	3 (5,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	
- No	412 (45,6)	431 (47,7)	18 (2)	18 (2)	24 (2,7)	
- Desconocido	31 (41,9)	34 (45,9)	0 (0)	4 (5,4)	5 (6,8)	
Biológicos, n (%)						0,023
- Sí	28 (65,1)	13 (30,2)	2 (4,7)	0 (0)	0 (0)	
- No	400 (43,3)	459 (49,7)	19 (2,1)	20 (2,2)	26 (2,8)	
- Desconocido	29 (46,8)	26 (41,9)	0 (0)	3 (4,8)	4 (6,5)	
Inmunosupresores clásicos, n (%)						0,001
- Sí	16 (21,6)	52 (70,3)	4 (5,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	
- No	412 (46,3)	417 (46,9)	17 (1,9)	19 (2,1)	25 (2,8)	
- Desconocida	29 (44,6)	29 (44,6)	0 (0)	3 (4,6)	4 (6,2)	

En la regresión logística binaria, el antecedente de infección VIH se relacionó con una mayor probabilidad de presentar leishmaniasis visceral (OR 5,075, $p=0,001$, IC95% 1,964-13,118), mientras que el tratamiento con biológico con una menor probabilidad (OR 0,169, $p<0,001$, IC 0,065-0,439).

6. DISCUSIÓN

Durante el periodo 2009-2019 se ha observado un aumento progresivo de los casos confirmados y probables notificados en la Comunitat Valenciana, al igual que se ha observado esta tendencia ascendente en el resto de España (11). Aunque este aumento se

podría deber a un aumento de su notificación, ya que hasta el año 2015 no se consideraba una enfermedad de declaración obligatoria en todo el territorio español, hay que tener en cuenta que en la Comunitat Valenciana ya se consideraba una enfermedad endémica de ámbito regional y se realizaba una notificación obligatoria a través del Sistema Básico de la Red Valenciana de Vigilancia de Salud Pública. Otro factor para tener en cuenta es la mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas con mayor sensibilidad, como ahora las técnicas de detección de ácidos nucleicos. Si bien estas se encontraban disponibles desde 2009 (20), su implantación en los diferentes hospitales ha sido progresiva.

Las características clínicas y epidemiológicas encontradas no difieren de las encontradas en otros estudios: hay un predominio del sexo masculino (61,8%), predominio de la forma visceral y una edad media de 46 años (9,11,18).

El predominio del sexo masculino se explica por la influencia de las hormonas sexuales en la modulación del sistema inmune y la susceptibilidad a la infección (21). Así pues, estudios en hámsteres de sexo masculino han vinculado el papel de las hormonas masculinas como la testosterona en la exacerbación de la leishmaniasis visceral (22).

En cuanto a la influencia de la edad, la incidencia de la leishmaniasis ocurre con más frecuencia en la población pediátrica, posiblemente relacionada con una respuesta inmune innata más inmadura, la ausencia de una exposición previa y de una inmunidad adquirida, además una mayor tasa de malnutrición (23,24). En España, según los datos notificados de la RENAVE, la leishmaniasis tiene una distribución etaria bimodal, agrupándose los casos en dos grupos: el mayoritario entre los 35-74 años, presentando un pico en menores de 4 años. Esta distribución se explica porque los casos en edad pediátrica corresponden al patrón endémico de la enfermedad, mientras que el pico de enfermedad observado entre los adultos de 30 a 49 años se explica por la mayor frecuencia de la enfermedad asociada a la infección con VIH (11,25). En nuestro estudio, además de observar esta distribución bimodal, hemos podido observar que la mayor agrupación de los casos entre los 30-74 años se explica también por la mayor frecuencia de enfermedad relacionada con otros tipos de inmunosupresión, como es el antecedente de enfermedad inmunosupresora, de tratamiento inmunosupresor y trasplante, además del VIH. Es decir, la población adulta con leishmaniasis tiene una mayor carga de inmunosupresión. Además, durante el periodo analizado se ha objetivado un incremento más acusado de la incidencia anual en los grupos de entre 45-59 años, 60-74 años y > 75 años. Es por ello, que nos planteamos

si el cambio observado en la distribución por grupos de edad podría deberse al aumento de la inmunosupresión en la población adulta.

En relación con la inmunosupresión, hasta un 26,2% de los casos presentaron antecedente de enfermedad inmunosupresora y hasta un 9,7% tenían antecedente de infección VIH. Estos datos coinciden con estudios similares realizados en leishmaniasis visceral, como el de Horrillo et al. en Madrid, donde un 24 % tenían antecedente de enfermedad inmunosupresora (VIH y no VIH) y un 10% de infección VIH (9). El antecedente de tratamiento inmunosupresor fue importante, suponiendo un 16,5% de los casos, siendo el tratamiento más frecuente la inmunosupresión clásica (7,2%), seguida de los corticoides (5,1%) y de los biológicos (4,2%). En cuanto a la evolución temporal de la inmunosupresión, cuando analizamos los dos periodos, observamos un aumento significativo de los casos relacionados con el tratamiento con biológicos (5,3% vs 1,1%, $p=0,007$) en el segundo periodo. Por el contrario, se observa una menor proporción de los casos relacionados con enfermedad inmunosupresora (24,7% vs 30,4% $p=0,004$) y VIH (7,1% vs 16,8%, $p<0,001$). Esta disminución de la proporción de casos enfermedad inmunosupresora puede explicarse porque en esta variable se incluyen los casos con infección VIH, los cuales han sufrido un descenso. Como hemos comentado anteriormente, en Europa el descenso de la incidencia de leishmaniasis visceral en VIH se relacionó con la extensión de un tratamiento antirretroviral efectivo (15). Es por ello que en la actualidad hay estudios que objetivan una mayor frecuencia de LV relacionada con inmunosupresión no-VIH que con VIH (16).

Cabe remarcar que la *L. infantum* es el principal agente etiológico en Europa y en la región mediterránea, siendo responsable más frecuentemente de formas viscerales que cutáneas (26). En la misma línea, la forma clínica predominante en el estudio actual es la visceral (48,8%), seguida de la cutánea (44,4%), al igual que se observa en el resto del territorio español a través de los casos notificados en la RENAVE (11). Además, la forma visceral se relaciona de forma estrecha con la inmunosupresión, concretamente con el antecedente de enfermedad inmunosupresora (71,1% vs 18,9%, $p <0,001$), de trasplante (81,3% vs 6,3%, $p=0,001$) y de infección VIH (86% vs 5%, $p <0,00$). Estos datos coinciden con estudios previos, como el de Antinori et al, en el que describieron 79 casos de leishmaniasis en pacientes sometidos a trasplantes, donde la forma predominante fue la visceral (86%)(27). También, históricamente, la forma visceral ha sido la predominante

en el paciente con infección VIH (13). El antecedente de tratamiento inmunosupresor también se relacionó con la forma visceral, concretamente el uso de corticoides (63,5% vs 26,9%, $p=0,013$) y de inmunosupresores clásicos (70,3% vs 21,6%, $p=0,001$), concordando con otros casos reportados (28). A diferencia del resto de tratamiento inmunosupresor, los fármacos biológicos se relacionaron con la forma cutánea (65,1% vs 30,2%, $p= 0,023$). Esto coincide con estudios previos con fármacos anti-TNF α como el Bosch-Nicolau et al, donde hasta un 57,1% de los casos se presentaron como forma cutánea frente al 32,6% de formas viscerales (18). En contraste con otras series, donde la forma clínica más frecuentemente observada con los fármacos anti-TNF fue la visceral (19,29).

6.1 DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La principal limitación que asumimos es la obtención de datos de una base secundaria, donde las variables recogidas están ya definidas y puede haber errores en la recogida de datos, lo que puede conllevar errores de clasificación. Además, el hecho que los datos sean anonimizados nos limita la obtención de información detallada del tipo de enfermedad inmunosupresora o tipo de tratamiento inmunosupresor para su posterior análisis.

6.2 RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Ante el aumento progresivo de la incidencia de Leishmaniasis en la Comunitat Valenciana y el uso creciente de tratamientos inmunosupresores en la población, sería recomendable la realización de un registro de los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, para la determinación del riesgo de desarrollar leishmaniasis clínica durante el tratamiento. Además del desarrollo de estrategias para el estudio y control de posibles vectores y reservorios (registro de leishmaniasis en animales).

7. CONCLUSIONES

- Durante el periodo 2009-2019 se ha observado un aumento progresivo de los casos confirmados y probables notificados en la Comunitat Valenciana.
- El aumento de la tasa de incidencia de Leishmaniasis fue mayor en los grupos de edad > 45 años, estando la inmunosupresión agrupada entre los grupos de 30-75 años.

- Durante el periodo analizado se observa una disminución de los casos relacionados con la infección VIH, mientras que un aumento de los casos relacionados con el tratamiento con biológicos.
- El antecedente de infección VIH se relacionó con una mayor probabilidad de presentar leishmaniasis visceral, mientras que el tratamiento con biológico con una menor probabilidad.
- La incidencia de la leishmaniasis, su forma clínica y distribución etaria están influenciadas por el tipo de inmunosupresión.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392(10151):951–70.
2. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 1 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
3. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 1 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/gho-ntd-leishmaniasis>
4. Dujardin JC, Campino L, Cañavate C, Dedet JP, Gradoni L, Soteriadou K, et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1013–8.
5. Eehalt U, Schunk M, Jensenius M, Van Genderen PJJ, Gkrania-Klotsas E, Chappuis F, et al. Leishmaniasis acquired by travellers to endemic regions in Europe: A EuroTravNet multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(2):167–72.
6. Santi A, Renzi M, Baldelli R, Calzolari M, Caminiti A, Dell’anna S, et al. A surveillance program on canine leishmaniasis in the public kennels of emilia-romagna region, northern Italy. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(3):206–11.
7. Abdalmaula GH, Barbadoro P, Marigliano A, Illuminati D, Di Stanislao F, D’Errico MM, et al. Human visceral leishmaniasis: A picture from Italy. *J Infect*

- Public Health. 2013;6(6):465–72.
8. Naucke TJ, Schmitt C. Is leishmaniasis becoming endemic in Germany? *Int J Med Microbiol Suppl.* 2004;293(37):179–81.
 9. Horrillo L, Castro A, Matía B, Molina L, García-Martínez J, Jaqueti J, et al. Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned? *Parasit Vectors.* 2019 Jul 24;12(1):359.
 10. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. INFORME Enfermedades Transmitidas por Vectores COMUNITAT VALENCIANA Vigilancia Epidemiológica Año 2018 [Internet]. [citado el 1 Abril de 2020]. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>
 11. Fernández B, Gómez D, Cano R. La leishmaniasis en España: evolución de los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica desde 2005 a 2017 y resultados de la vigilancia de 2014 a 2017. *Bol Epidemiol Semanal* 2019; 27: 15-31
 12. Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. *Eurosurveillance.* 2010;15(10):29–39.
 13. Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):298–319.
 14. Kubar J, Marty P, Lelièvre A, Quaranta JF, Staccini P, Caroli-Bosc C, et al. Visceral leishmaniosis in HIV-positive patients: Primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. *Aids.* 1998;12(16):2147–53.
 15. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: Determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(6):411–8.
 16. Horrillo L, Castro A, Matía B, Molina L, García-Martínez J, Jaqueti J, et al. Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned?

- Parasit Vectors. 2019;12(1):359.
17. Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: New insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(2):109–18.
 18. Bosch-Nicolau P, Ubals M, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Aparicio G, Erra A, et al. Leishmaniasis and tumor necrosis factor alpha antagonists in the Mediterranean basin. A switch in clinical expression. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(8).
 19. Zanger P, Gabrysch S. Leishmaniasis in the era of tumor necrosis factor alpha antagonist therapy - A research agenda for Europe. *Eurosurveillance*. 2013;18(30):1–5.
 20. Cañavate C, Martínez Ruiz R, Martín-Rabadan P. El laboratorio de microbiología ante las enfermedades parasitarias importadas. *Procedimientos en Microbiología Clínica SEIMC 2009* [consultado 1 Abril 2021]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
 21. Snider H, Lezama-Davila C, Alexander J, Satoskar AR. Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(2):106-13
 22. Travi BL, Osorio Y, Melby PC, Chandrasekar B, Arteaga L, Saravia NG. Gender is a major determinant of the clinical evolution and immune response in hamsters infected with *Leishmania* spp. *Infect Immun*. 2002;70(5):2288–96
 23. Bern C. Visceral leishmaniasis: Epidemiology and control [Internet]. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 4 de abril de 2021) Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-epidemiology-and-control>
 24. Nweze JA, Nweze EI, Onoja US. Nutrition, malnutrition, and leishmaniasis. *Nutrition*. 2020;73:110712.
 25. Amela C, Suarez B, Isidoro B et al. Evaluación del riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España Octubre 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [citado 1 abril 2021] Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/leishmania.pdf>

26. Moriconi M, Rugna G, Calzolari M, et al. Phlebotomine sand fly-borne pathogens in the Mediterranean Basin: Human leishmaniasis and phlebovirus infections. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):e0005660
27. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):191-199.
28. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):286–99.
29. Guedes-Barbosa LS, Pereira da Costa I, Fernandes V, Henrique da Mota LM, de Menezes I, Aaron Scheinberg M. Leishmaniasis during anti-tumor necrosis factor therapy: report of 4 cases and review of the literature (additional 28 cases). *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):152-7.

